52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Urgences vitales
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

La médullo-protection pharmacologique en 2010

J.-F. Payen*, G. Francony, P. Bouzat, S. Thomas

Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Michallon,BP 217, 38043 Grenoble cedex 09

*Correspondant : jfpayen@ujf-grenoble.fr

POINTS ESSENTIELS

- La protection médullaire commence par le respect de mesures simples pour éviter la survenue de lésions d'aggravation secondaire d'origine systémique et l'ischémie médullaire.
- Beaucoup d'agents neuroprotecteurs sont testés dans des modèles de lésions médullaires, mais il n'y a pas actuellement de médicament neuroprotecteur pour le blessé vertébromédullaire.
- L'emploi des corticoïdes (méthylprednisolone à forte dose) n'est plus recommandé en raison de l'absence d'effets bénéfiques sur les scores neurologiques moteurs, et de l'augmentation d'effets indésirables chez les patients traités.
- L'érythropoïétine (Epo) a été testée dans plusieurs études expérimentales de traumatisme médullaire. Ses effets bénéfiques sur les scores moteurs doivent être confirmés. Un analogue de l'Epo dénué d'effets érythropoïétiques, l'Epo carbamylée (CEpo), serait une alternative prometteuse.
- Parmi les nombreuses voies de recherche en protection médullaire, il faut citer la progestérone en raison de son index thérapeutique large, et les cellules souches en raison de leur potentiel de régénération cellulaire.

INTRODUCTION

Le concept de neuroprotection sous-tend le projet thérapeutique de s'opposer à la mort neuronale induite par l'agression initiale. En traumatologie médullaire comme en traumatologie crânienne, ce concept s'applique aux lésions primaires, qui sont ici les lésions de contusion médullaire, de compression médullaire, et d'étirement axonal. Elles peuvent être prévenues par l'emploi de ceintures et minerves. Mais la neuroprotection concerne surtout les lésions secondaires, qui sont des altérations cellulaires, neurochimiques et métaboliques évoluant pour leur propre compte après la lésion initiale, apparaissant dans les minutes,

heures, jours ou même des mois après le traumatisme. Les lésions secondaires correspondent à l'aggravation des lésions initiales, par rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE), développement d'un œdème médullaire, activation des cellules gliales, excitotoxicité, apparition de zones d'ischémie, et nécrose tissulaire. Une cascade biochimique est activée, impliquant des cytokines pro-inflammatoires, l'apoptose, la perte des oligodendrocytes et la dégénération axonale. Le résultat aboutit à la cicatrice gliale, riche en protéines myélinisées, qui inhibe la croissance neuronale.

Il faut souligner ici deux éléments essentiels :

- la protection médullaire commence par le respect de mesures simples pour éviter la survenue de lésions secondaires d'origine systémique et l'ischémie médullaire. Ceci a été rappelé dans la conférence d'experts de la Société française d'anesthésie et de réanimation de 2003 sur la prise en charge d'un blessé vertébro-médullaire [1]. Malgré l'absence de travaux à haut niveau de preuve, ces recommandations doivent être prises en compte, en particulier pour éviter l'hypotension artérielle et maintenir la glycémie et la température corporelle dans des valeurs physiologiques ;
- les projets de restructuration des services de réanimation vers des unités polyvalentes doivent maintenir une expertise en neuroréanimation en la confiant à un (ou plusieurs) membre(s) de l'équipe médicale. L'intérêt de cette expertise sur la réduction de la mortalité des patients et de leur durée de séjour en réanimation est documenté [2]. Ces deux aspects (prévention des lésions secondaires d'origine systémique, expertise en neuroréanimation) sont des préalables indispensables en matière de neuroprotection.

En matière de protection pharmacologique au cours du traumatisme médullaire, un contraste saisissant existe entre le nombre réduit des essais cliniques randomisés conduits depuis 1960 (n = 10 entre 1960 et 2006) [3], et celui des études précliniques (n = 122 en 2010) [4]. Beaucoup d'agents neuroprotecteurs ont été testés dans des modèles animaux, mais les résultats sur le pronostic neurologique des patients ont été la plupart du temps décevants. Aucun essai thérapeutique récent de phase III n'a montré à ce jour une réelle efficacité neuroprotectrice d'un médicament chez le blessé vertébromédullaire. De nombreux facteurs peuvent expliquer ces différences: hétérogénéité des patients par rapport aux modèles animaux, difficultés pour quantifier le bénéfice neurologique, fenêtre de traitement mal adaptée à la pratique clinique, impact des recommandations dans les essais cliniques, doses testées plus faibles en clinique par crainte des effets indésirables, variabilité des pratiques médicales entre les centres,... [3]. Cependant, la nature multifactorielle des lésions secondaires incite plutôt à proposer des combinaisons de plusieurs molécules agissant sur des cibles différentes. Il est illusoire de faire ici le descriptif de toutes les molécules actuellement testées en médulloprotection pharmacologique. Le lecteur est invité à consulter deux revues récentes et exhaustives sur toutes les molécules en cours d'évaluation [4, 5]. Néanmoins, des espoirs sérieux existent concernant l'érythropoïétine et ses dérivés, la progestérone et les cellules souches, même si ces agents n'ont pas encore fait l'objet d'essais cliniques.

POURQUOI ABANDONNER LES CORTICOÏDES ?

L'usage des corticoïdes a été longtemps préconisé en traumatologie médullaire raison de leurs effets inhibiteurs sur la peroxydation lipidique, réduction d'œdème vasogénique, augmentation du débit sanguin médullaire. Cependant, ils ne sont plus recommandés à la suite des trois études NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Studies) et d'un essai randomisé japonais [3]. Dans ces études, les doses prescrites de méthylprednisolone (MP) étaient considérables (30 mg/kg pendant 60 minutes, puis 5,4 mg/kg/h pendant les 23 heures suivantes), et aucun bénéfice n'a été mis en évidence en termes de récupération neurologique à 6 mois et à 1 an [1]. Beaucoup de critiques méthodologiques ont été formulées à propos de ces études : critères d'inclusion/exclusion, absence de groupe placebo (NASCIS I), absence de standardisation médico-chirurgicale, analyse statistique comportant des biais majeurs. D'autres essais cliniques ont été conduits pour aboutir à l'absence de supériorité du groupe de patients traités par MP [6]. En outre, beaucoup d'études ont rapporté une incidence plus élevée de complications dans le groupe traité par MP : pneumopathies acquises sous ventilation, sepsis, hémorragies digestives, myopathies.

ERYTHROPOÏETINE

La littérature sur l'érythropoïétine (Epo) comme agent protecteur tissulaire est en pleine explosion. L'Epo est une glycoprotéine de 165 acides aminés, de masse moléculaire d'environ 30 kDa, qui appartient à la famille des cytokines de classe I. La production d'Epo est principalement assurée par les reins chez l'adulte en réponse à un épisode hypoxique, sous la dépendance du facteur de transcription HIF-1 (Hypoxia Inductible Factor-1). Les rôles de l'Epo et de son récepteur (EpoR) ont initialement été décrits au cours de l'érythropoïèse, mais la mise en évidence de l'Epo et de EpoR dans tous les types cellulaires du système nerveux, y compris la moelle épinière, a permis d'élargir le champ d'investigation. Actuellement, l'Epo recombinante humaine, administrée par voie exogène, est considérée comme un agent ayant des propriétés neuroprotectrices dans beaucoup d'affections neurologiques aiguës et chroniques : ischémie cérébrale, traumatisme crânien, hémorragie méningée, maladie de Parkinson, sclérose en plaques. Les modes d'action de l'Epo sont multiples, qu'ils soient immédiats (anti-inflammatoire, protection de la BHE, tolérance à l'ischémie) ou retardés (antiapoptose, neurogénèse, angiogenèse). À ce jour, l'Epo a été testée chez des patients ayant un AVC ischémique dans 2 essais cliniques seulement, dont le dernier ayant donné des résultats négatifs [7].

En 2010, il y a eu 19 études sur des modèles de traumatisme médullaire : ischémie par clip médullaire, contusion par écrasement, hémisection de moelle [4]. Toutes ont été réalisées sur des lésions médullaires thoraciques, avec des doses d'Epo allant de 1000 à 5000 UI/kg par voie iv ou intrapéritonéale. L'administration d'Epo a été effectuée au moment de la lésion médullaire ou dans l'heure suivante. Une amélioration des scores neurologiques à court et à moyen terme a été montrée chez les animaux traités par Epo [8, 9]. Mais cet effet n'a pas été confirmé par d'autres équipes [10]. Dans un modèle de contusion médullaire, les effets anti-inflammatoires de l'Epo et de MP n'ont pas été synergiques, et leur association a été même délétère sur le plan neurologique par rapport au groupe des animaux traités par Epo seule [9].

En raison des craintes légitimes sur l'érythropoïèse induite par les fortes doses d'Epo, les efforts récents ont abouti au développement d'analogues de l'Epo, en particulier l'Epo carbamylée (CEpo). La CEpo est obtenue par carbamylation des lysines de l'Epo en homocitrulline ; la Cepo ne possède aucune activité hématopoïétique, car elle n'a pas d'affinité pour EpoR présent sur les cellules hématopoïétiques. Les effets neuroprotecteurs de la Cepo sont comparables à ceux de l'Epo au cours de l'ischémie cérébrale, de la lésion médullaire, du traumatisme crânien [11-13]. D'autres modèles de lésions myocardiques ou rénales ont permis d'étendre les propriétés protectrices de la Cepo [14]. La Cepo se lierait à une structure hétérodimérique, dotée d'une chaine bêta, pour lui conférer son pouvoir protecteur tissulaire. D'autres études sont nécessaires pour affiner la place de la CEpo dans les lésions du système nerveux, et pour tester une fenêtre thérapeutique allant au-delà de l'heure post-traumatique.

AUTRES VOIES DE RECHERCHE

Progestérone

Le constat d'une plus grande sévérité des lésions neurologiques chez les animaux mâles a généré un nombre important de travaux à propos du rôle possible des hormones sexuelles, progestérone et oestrogènes, sur la neuroprotection après ischémie cérébrale, ischémie médullaire, lésions dégénératives, épilepsie, traumatisme crânien [15]. L'emploi d'oestradiol a été rapidement abandonné en raison de ses nombreux effets indésirables. En revanche, la progestérone a suscité beaucoup d'études expérimentales, et plus récemment des essais cliniques dans le traumatisme crânien. La progestérone agit au niveau de nombreux récepteurs : $GABA_A$, sérotonine, glycine, kainate. En modulant les récepteurs inhibiteurs ($GABA_A$) et excitateurs (NMDA), la progestérone a un rôle bénéfique à la fois sur la taille de la lésion ischémique et sur les performances cognitives après lésion cérébrale [16]. D'autres modes d'action de la progestérone ont été proposés : diminution du stress oxydatif, effet antioedémateux, effet réparateur de la BHE, effet antiapoptotique.

En 2010, il y a eu 10 études expérimentales ayant testé la progestérone dans le traumatisme médullaire, principalement au cours d'une section de moelle [4]. Les doses utilisées sont de 4 mg/kg iv, avec une administration débutée 30 à 60 min après la lésion médullaire et répétée les jours suivants. Les effets du traitement portent essentiellement sur l'expression génomique et protéique, la morphologie cellulaire, et l'expression des neurotransmetteurs au niveau de la lésion [17]. La progestérone aurait une action bénéfique à la fois immédiate et retardée pour favoriser la production des oligodendrocytes, premiers types de cellules myélinisées à disparaître après la lésion médullaire [17].

Cellules souches

Beaucoup d'espoirs sont mis dans l'utilisation des cellules souches, sur la base de 2 propriétés importantes : leur potentiel à remplacer les cellules endommagées (effets phénotypiques) et leurs effets sur la production locale de facteurs de croissance (effets neurotrophiques). Les cellules souches actuellement utilisées proviennent de la moelle osseuse (cellules adultes) et du placenta (cellules embryonnaires), sans qu'un consensus existe sur le type cellulaire à privilégier. En 2009, il y a eu 10 études précliniques ayant testé *in vivo* les effets des cellules

souches après lésion médullaire [18]. La plupart du temps, l'injection des cellules souches a été effectuée *in situ*, environ 7 jours après la lésion médullaire. Des effets bénéfiques ont été rapportés sur l'amélioration des scores neurologiques moteurs et sur des changements histologiques : prolifération des oligodendrocytes et d'une néovascularisation, expression des facteurs de croissance neuronaux, diminution des zones de nécrose. Les premiers essais cliniques ont commencé chez des patients vertébromédullaires, avec notamment une amélioration de 30% du score ASIA chez les patients traités dans les huit semaines post-traumatiques [19]. En raison des questions de disponibilité des cellules, d'éthique liées à l'emploi de cellules embryonnaires, et de l'immunosuppression nécessaire après administration de cellules souches homologues, une avancée supplémentaire pourrait être l'emploi de cellules souches autologues rendues pluripotentes [20].

CONCLUSION

En conclusion, malgré l'absence actuelle de véritable médulloprotection pharmacologique chez l'homme, beaucoup d'agents dotés de propriétés neuroprotectrices sont à l'étude. Le mode d'action de ces agents permet aussi de mieux comprendre la complexité des atteintes biochimiques induites par le traumatisme médullaire. Néanmoins, la qualité de la prise en charge initiale et l'optimisation du traitement médicochirurgical pour lutter contre l'ischémie médullaire restent les éléments clés du pronostic neurologique.

REFERENCES

[1] Prise en charge d'un blessé adulte présentant un traumatisme vertébro-médullaire. Conférence d'experts; 2003; Paris.

[2] Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, Feen ES, Lynch G, Hickman J, et al. Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: impact of a specialized neurocritical care team. Crit Care Med 2004; 32: 2311-7.

[3] Tator CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations. Neurosurgery 2006; 59: 957-82.

[4] Kwon BK, Okon E, Hillyer J, Mann C, Baptiste D, Weaver LC, et al. A Systematic Review of Non-Invasive Pharmacologic Neuroprotective Treatments for Acute Spinal Cord Injury. J Neurotrauma 2010 (in press).

[5] Onose G, Anghelescu A, Muresanu DF, Padure L, Haras MA, Chendreanu CO, et al. A review of published reports on neuroprotection in spinal cord injury. Spinal Cord 2009; 47: 716-26.

[6] Sayer FT, Kronvall E, Nilsson OG. Methylprednisolone treatment in acute spinal cord injury: the myth challenged through a structured analysis of published literature. Spine J 2006; 6: 335-43.

[7] Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. Stroke 2009; 40: 647-56.

[8] Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S, Yilmaz O, Madaschi L, Cichetti C, et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances

neurological recovery from experimental spinal cord trauma. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 9450-5.

[9] Gorio A, Madaschi L, Di Stefano B, Carelli S, Di Giulio AM, De Biasi S, et al. Methylprednisolone neutralizes the beneficial effects of erythropoietin in experimental spinal cord injury. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 16379-84.

[10] Pinzon A, Marcillo A, Pabon D, Bramlett HM, Bunge MB, Dietrich WD. A re-assessment of erythropoietin as a neuroprotective agent following rat spinal cord compression or contusion injury. Exp Neurol 2008; 213: 129-36.

[11] Leist M, Ghezzi P, Grasso G, Bianchi R, Villa P, Fratelli M, et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. Science 2004; 305: 239-42.

[12] Villa P, van Beek J, Larsen AK, Gerwien J, Christensen S, Cerami A, et al. Reduced functional deficits, neuroinflammation, and secondary tissue damage after treatment of stroke by nonerythropoietic erythropoietin derivatives. J Cereb Blood Flow Metab 2007: 27 : 552-63.

[13] Mahmood A, Lu D, Qu C, Goussev A, Zhang ZG, Lu C, et al. Treatment of traumatic brain injury in rats with erythropoietin and carbamylated erythropoietin. J Neurosurg 2007; 107: 392-7.

[14] Dumont F, Bischoff P. Non-erythropoietic tissue-protective peptides derived from erythropoietin: WO2009094172. Expert Opin Ther Pat 2010; 20: 715-23.

[15] Vagnerova K, Koerner IP, Hurn PD. Gender and the injured brain. Anesth Analg 2008; 107: 201-14.

[16] Vink R, Nimmo AJ. Multifunctional drugs for head injury. Neurotherapeutics 2009; 6: 28-42.

[17] De Nicola AF, Labombarda F, Deniselle MC, Gonzalez SL, Garay L, Meyer M, et al. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. Front Neuroendocrinol 2009; 30: 173-87.

[18] Rossi SL, Keirstead HS. Stem cells and spinal cord regeneration. Curr Opin Biotechnol 2009; 20: 552-62.

[19] Yoon SH, Shim YS, Park YH, Chung JK, Nam JH, Kim MO, et al. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. Stem Cells 2007; 25: 2066-73.

[20] Salewski RP, Eftekharpour E, Fehlings MG. Are induced pluripotent stem cells the future of cell-based regenerative therapies for spinal cord injury? J Cell Physiol 2010; 222: 515-21.